

Наукові огляди

УДК 616.153:547.857.5]:616.1-036.8

С.В. Билецкий, В.В. Бойко, Т.В. Казанцева, О.А. Петринич

ГИПЕРУРИКЕМИЯ КАК ФАКТОР РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Высшее государственное учебное заведение Украины
«Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы

Резюме. Приводятся данные литературы о значении гиперурикемии в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы, о ее влиянии на сердечно-сосудистую и общую смертность пациентов.

Ключевые слова: мочевая кислота, пуриновый обмен, гиперурикемия, заболевания сердечно-сосудистой системы.

Одними из веществ, которые являются жизненно необходимыми для нормальной жизнедеятельности организма, являются пуриновые основания, которые представляют собой сложные органические соединения, входящие в состав дезоксирибонуклеиновой и рибонуклеиновой кислот. Распад и синтез пуриновых оснований являются закономерными биохимическими процессами, которые регулярно происходят в нашем организме. Конечным продуктом обмена пуринов, образующийся в результате ферментативного окисления ксантина под действием ксантиноксидазы, является мочевая кислота (МК).

До последнего времени у многих врачей термин «нарушение пуринового обмена» ассоциировался практически только с термином «подагра» и ее конкретными клиническими проявлениями – артритами и тофусами. Однако распространенность подагры значительно меньше, чем распространенность нарушений пуринового обмена [7]. В Украине распространенность подагры составляет более 0,4 % взрослого населения, распространенность гиперурикемии – около 15-20 % [4, 15].

В последнее время все большее внимание исследователей привлекает проблема сочетания сердечно-сосудистой патологии с нарушениями обмена пуринов. Установлен факт выраженной взаимосвязи между гиперурикемией и артериальной гипертензией (АГ). Гиперурикемия у больных АГ встречается значительно чаще, чем в общей популяции – от 25 до 50 %. Еще выше частота гиперурикемии у лиц с тяжелой АГ – до 75 % [7]. Установлено частое сочетание подагры и АГ – более чем в 50 % случаев [4, 12-15].

Роль МК в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы наиболее изучена в популяционных исследованиях NHANES и Framingham Heart Study [18, 29].

Установлено, что гиперурикемия у пациентов с АГ, ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) является независимым предиктором прогрессирования заболевания, сердечно-сосудистой и общей смертности, особенно среди больных с высо-

ким кардиоваскулярным риском [2, 19, 27]. У больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST повышение уровня МК – также независимый предиктор неблагоприятных исходов.

Установлена тесная взаимосвязь между гиперурикемией и АГ у больных с метаболическим синдромом. Также выявлена взаимосвязь гиперурикемии с инсулинорезистентностью, сахарным диабетом II типа [6, 12].

По данным метаанализа 18 исследований (55607 пациентов; длительность наблюдения – до 6 лет) установлено, что МК за счет прямого влияния на гладкие мышцы и эндотелий сосудов приводит к развитию АГ. При повышенном уровне МК риск развития АГ возрастает на 40 % [24].

В то же время, сочетание нарушений пуринового обмена и АГ приводит к значительному увеличению шансов развития коронарного атеросклероза у пациентов молодого и среднего возраста без клинических проявлений ишемической болезни сердца [1]. Возможным механизмом влияния МК на коронарный риск является увеличение адгезии и агрегации тромбоцитов, антиоксидантной способности и образования свободных радикалов, оксидантный стресс и поражение почек при АГ [5, 23].

Одним из механизмов, способствующих развитию или прогрессированию АГ под действием МК, является нарушение функции сосудистого эндотелия [3, 17, 21].

МК стимулирует локальную и системную ренин-ангиотензиновую систему, блокирует выделение оксида азота (NO) из эндотелиальных клеток, что приводит к развитию дисфункции эндотелия [20, 28].

Среди биохимических факторов, приводящих к снижению продукции NO эндотелиальными клетками, значимую роль играет оксидативный стресс и накопление избыточного количества свободных радикалов. Свободные радикалы блокируют физиологическое действие NO на сосуды. В ряде исследований продемонстрировано, что МК может обладать антиоксидантными свойствами за счет активации внеклеточной суперок-

сиддисмутазы и ксантинооксидазы. В других исследованиях установлено, что в более высокой концентрации МК проявляет прооксидантное действие, приводя к увеличению продукции свободных радикалов и снижению эффективности NO [10, 16, 21, 22, 31].

Одним из проявлений эндотелиальной дисфункции при АГ с гиперурикемией является определяемое у этих больных увеличение адгезии и агрегации тромбоцитов [12, 23, 25].

В последние годы стало уделяться внимание роли МК, наряду с С-реактивным белком (СРБ), в процессах неспецифического системного воспаления у больных с АГ [8, 32]. Увеличение активности перекисного окисления липидов при гипертонической болезни с ожирением сопровождается повышением уровня СРБ, более выраженном при бессимптомной гиперурикемии, что свидетельствует о развитии системного низкоинтенсивного воспаления и более высоком риске сердечно-сосудистых осложнений у этой категории больных [9].

Установлено, что МК вызывает пролиферацию гладкомышечных клеток через активацию медиаторов воспаления, факторов транскрипции и сигнальных молекул (митогенами активируемая протеинкиназа, ядерный фактор κB), гиперэкспрессию тромбоцитарного фактора роста и циклооксигеназы-2 [11, 21, 30].

Представляет клинический интерес изучение у больных АГ влияния антигипертензивной терапии с применением тиазидных диуретиков на пуриновый обмен. В исследовании SHEP, включавшее 4327 больных старше 60 лет с изолированной систолической гипертензией, лечившихся в течение пяти лет тиазидными диуретиками в сравнении с плацебо с добавлением ателолола или резерпина при необходимости, подтвердилась линейная зависимость количества кардиоваскулярных событий, за исключением инсультов, от исходного уровня МК. Терапия тиазидным диуретиком в обычных терапевтических дозах (25 мг хлорталидона) у половины больных в течение года привела к повышению уровня МК. Количество сердечно-сосудистых событий у последних было на 42 % выше, чем в группе больных, у которых не было отмечено повышения МК [26].

Таким образом, гиперурикемия – независимый модифицированный предиктор как сердечно-сосудистой, так и общей смертности у больных с АГ, ИБС, ХСН, метаболическим синдромом. Следует считать актуальным разработку методов коррекции бессимптомной гиперурикемии.

Литература

1. Барташевич Г.М. Атеросклеротические изменения коронарных артерий у больных с нарушением пуринового обмена / Г.М. Барташевич, О.Г. Смоленская // Вестн. урал. мед. акад. науки. – 2015. – № 3. – С. 22-25.
2. Бильченко А.В. Гиперурикемия как фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности / А.В. Бильченко // Здоров'я України. Тематичний номер. – 2009, червень. – С. 46-48.
3. Взаимосвязь артериальной гипертензии, обменных нарушений и уратной нефропатии / А.Н. Бритов, Н.А. Елисеев, А.Д. Деев [и др.] // Терапевт. арх. – 2006. – №5. – С. 41-45.
4. Казимирко В.К. Ревматология. Учебное пособие для врачей в вопросах и ответах / В.К. Казимирко, В.Н. Коваленко. – К., 2009. – 626 с.
5. Клиническое значение гиперурикемии и обмена мочевой кислоты в патологии сердечно-сосудистой системы / Б.Г. Ходжакулиев [и др.] // Молодой ученый. – 2014. – № 18. – С. 178-184.
6. Коваленко В.Н. Проблемы диагностики и ведения больных с метаболическим синдромом / В.Н. Коваленко, Е.Г. Несукай, А.Ю. Яковенко // Укр. кардиол. ж. – 2006. – № 4. – С. 98-105.
7. Коваль С.Н. Нарушения пуринового обмена и артериальная гипертензия / С.Н. Коваль, В.В. Божко, О.В. Мысниченко // Укр. ревматол. ж. – 2009. – № 4 (38). – С. 75-80.
8. Милютин О.В. Прогностическая роль С-реактивного белка в развитии риска кардиальных событий / О.В. Милютин, Е.Н. Чичерина // Росс. кардиол. ж. – 2011. – № 1 (87). – С. 71-73.
9. Молодан Д.В. Особенности перекисного окисления липидов при гипертонической болезни с ожирением и гиперурикемией / Д.В. Молодан // Ж. клін. та експерим. мед. досліджень. – 2013. – Т. 1, № 3. – С. 341-346.
10. Мочевая кислота и функция эндотелия микроциркуляторного русла у больных на ранних стадиях артериальной гипертензии / И.В. Атюнина, Е.В. Ощепкова, А.А. Федорович [и др.] // Систем. гипертензии. – 2012. – № 2. – С. 29-33.
11. Насонов Е.Л. Механизмы развития подагрического воспаления / Е.Л. Насонов, В.А. Насонова, В.Г. Барскова // Терапевт. арх. – 2006. – № 6. – С. 77-84.
12. Руюткіна Л.А. Современные представления о роли нарушения пуринового обмена у больных с артериальной гипертензией и возможности лозартана / Л.А. Руюткіна // Кардиология. – 2006. – № 4. – С. 89-94.
13. Свиницкий А.С. Подагра. Подагрические артриты / А.С. Свиницкий // Мистецтво лікування. – 2004. – № 3. – С. 30-37.
14. Синяченко О.В. Гиперурикемия, подагра и сердечно-сосудистые заболевания / О.В. Синяченко, Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 3. – С. 23-29.
15. Синяченко О.В. Подагрическая нефропатия / О.В. Синяченко, Г.А. Игнатенко, Э.Ф. Баринков. – Донецк, 2006. – 222 с.
16. Adverse effects of the classical antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress / Y.Y. Sautin, T. Nakagawa, S. Zharikov [et al.] // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. – 2007. – Vol. 293. – P. 584-596.
17. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure / C.A.J. Farquharson, R. Butler, A. Hill [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 221-226.
18. Fang J. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHAHE S epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey / J. Fang, M.H. Alderman // JAMA. – 2000. – Vol. 283 (18). – P. 2404-2420.
19. Goya Wannamethee S. Serum Uric Acid Is Not an Independent Risk Factor for Coronary Heart Disease / S. Goya Wannamethee // Curr. Hypert. Reports. – 2001. – Vol. 3, Issue 3. – P. 190-196.
20. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction / U.M. Khosla, S. Zharikov, J.L. Finch [et al.] // Kidney Int. – 2005. – Vol. 67. – P. 1739-1742.

21. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? / R.J. Johnson, D.-H. Kang, D. Feig [et al.] // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 41. – P. 1183-1190.
22. Oxidative stress and endothelial function in chronic renal failure / M. Annuk, M. Zilmer, L. Lind [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2001. – Vol. 12. – P. 2747-2752.
23. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricaemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease / R.J. Johnson, S.D. Kivlighn, Y.-G. Kim [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 1999. – Vol. 33. – P. 225-234.
24. Schachter M. Uric acid and hypertension / M. Schachter // *Curr. Pharm. Des.* – 2005. – Vol. 11. – P. 4139-4143.
25. Serum uric acid and hemorheology in borderline hypertensives and in subjects with established hypertension and left ventricular hypertrophy / A. Hoiegggen, E. Fossum, H. Reims [et al.] // *Blood Pressure*. – 2003. – Vol. 12. – P. 104-110.
26. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) / L.V. Franse, M. Pahor, M. Di Bari [et al.] // *J. Hypertens.* – 2000. – Vol. 18. – P. 1149-1154.
27. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE Study / A. Hoiegggen, M.N. Alderman, S.E. Kjeldsen [et al.] // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 65. – P. 1041-1049.
28. Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension / C. Zoccali, R. Maio, F. Mallamaci [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – Vol. 17. – P. 1466-1467.
29. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged man: a prospective cohort study / L.K. Niskanen, D.E. Laaksonen, K. Nyyssönen [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 164 (14). – P. 1546-1551.
30. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-1 / J. Kanelis, S. Watanabe, H.H. Li [et al.] // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 41. – P. 1287-1293.
31. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system / D.B. Corry, P. Eslami, K. Yamamoto [et al.] // *J. Hypertension*. – 2008. – Vol. 26. – P. 269-275.
32. Valsartan, blood pressure reduction and C-reactive protein / P.M. Ridker [et al.] // *Hypertension*. – 2006. – Vol. 48. – P. 1-7.

ГІПЕРУРИКЕМІЯ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ЗАХВОРЮВАНOSTІ І СМЕРТНОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

С.В. Білецький, В.В. Бойко, Т.В. Казанцева, О.А. Петринич

Резюме. Наводяться дані літератури про значення гіперурикемії у патогенезі захворювань серцево-судинної системи, про її вплив на серцево-судинну і загальну смертність пацієнтів.

Ключові слова: сечова кислота, пуриновий обмін, гіперурикемія, захворювання серцево-судинної системи.

HYPERURICEMIA AS A RISK FACTOR OF CARDIOVASCULAR MORBIDITY AND MORTALITY (REVIEW OF THE REFERENCES)

S.V. Biletskyi, V.V. Boyko, T.V. Kazantseva, O.A. Petrynych

Abstract. We give literary evidence of the importance of hyperuricemia in the pathogenesis of cardiovascular system, its effects on the cardiovascular and overall mortality of patients.

Key words: uric acid, purine metabolism, hyperuricemia, diseases of the cardiovascular system.

Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Т.О. Ілашук

Buk. Med. Herald. – 2016. – Vol. 20, № 2 (78). – P. 183-185

Надійшла до редакції 02.03.2016 року